ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* und 3,6 mg Liraglutid*.

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie.

Ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid.

Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, isotonische Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xultophy wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Xultophy wird einmal täglich durch subkutane Injektion gegeben. Xultophy kann tageszeitunabhängig angewendet werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Xultophy muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema

zurückzukehren. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Dies gilt auch dann, wenn eine Verabreichung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist.

Xultophy wird in Dosisschritten verabreicht. Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid. Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 1 bis 50 Dosisschritte in Abstufungen von einem Dosisschritt abgeben. Die Tageshöchstdosis von Xultophy beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid). Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Zusatz zu oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln
Die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy beträgt 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid).

Xultophy kann zusätzlich zu einer bestehenden oralen antidiabetischen Behandlung gegeben werden. Wird Xultophy zusätzlich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie gegeben, sollte eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von Basalinsulin
Eine Basalinsulintherapie muss vor Aufnahme der Xultophy Therapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Basalinsulintherapie beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Xultophy kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Anwendung von Xultophy bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Xultophy kann zur Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die therapeutischen Erfahrungen mit Xultophy bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um die Anwendung bei diesen Patienten zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Xultophy bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xultophy ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt. Xultophy darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Xultophy wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereiches stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren. Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xultophy darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy höher als erforderlich ist. Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoff kann das Risiko einer Hypoglykämie durch Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis gesenkt werden. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Xultophy Dosis erforderlich machen. Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Therapie deutlich verbessert hat, können die üblichen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome (siehe Abschnitt 4.8) einer Hypoglykämie. Die länger anhaltende Wirkung von Xultophy kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der antidiabetischen Behandlung können zu Hyperglykämie und möglicherweise zu hyperosmolarem Koma führen. Falls die Behandlung mit Xultophy abgesetzt wird, muss sichergestellt werden, dass die Anweisungen zur Initiierung einer alternativen antidiabetischen Behandlung befolgt werden. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Antidiabetika-Bedarf bewirken. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über einen Zeitraum von Stunden oder Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem.
In Situationen mit schwerer Hyperglykämie sollte die Anwendung von schnell wirkendem Insulin erwogen werden. Unbehandelte Hyperglykämien können zu hyperosmolarem Koma/diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein können.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulinarzneimitteln insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Xultophy erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

Eine Intensivierung der Therapie mit Insulin, einem Bestandteil von Xultophy, mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie verringert.

Bildung von Antikörpern

Die Anwendung von Xultophy kann die Bildung von Antikörpern gegen Insulin degludec und/oder Liraglutid verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Xultophy Dosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen. Sehr wenige Patienten entwickelten durch die Behandlung mit Xultophy
Insulin degludec-spezifische Antikörper, kreuzreagierende Antikörper gegen Humaninsulin oder gegen Liraglutid gerichtete Antikörper. Die Bildung von Antikörpern war nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Xultophy verbunden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten - einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy - ist mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In einigen Fällen wurde über akute Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Xultophy abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Xultophy nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse

Über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentration im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien wurde, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung, in klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy, berichtet, und Xultophy sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden.

Entzündliche Darmerkrankung und diabetische Gastroparese

Es liegen keine Erfahrungen mit Xultophy bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese vor. Xultophy wird daher für diese Patienten nicht empfohlen.

Dehydrierung

Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen wurden in klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy, berichtet. Patienten, die mit Xultophy behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Pen-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Xultophy und anderen injizierbaren Diabetes-Arzneimitteln zu vermeiden.

Nicht untersuchte Populationen

Die Umstellung auf Xultophy von Basalinsulin mit einer Dosierung > 40 Einheiten wurde nicht untersucht.

Die Umstellung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten wurde nicht untersucht.

Xultophy in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Gliniden oder Mahlzeiten-bezogenem Insulin wurde nicht untersucht.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor und Xultophy sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten

mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV und Xultophy wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Xultophy enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, das Arzneimittel ist daher nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Xultophy durchgeführt.
Von einer Vielzahl von Substanzen ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen und möglicherweise eine Anpassung der Xultophy Dosis erfordern.

Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy senken:
Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy erhöhen:
Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.
Octreotid/Lanreotid kann den Bedarf an Xultophy sowohl senken als auch erhöhen.
Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Xultophy verstärken oder verringern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass sowohl für Liraglutid als auch für Insulin degludec das Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen in Bezug auf CYP-Interaktion und Proteinbindung gering ist.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate
Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Xultophy eine häufigere Überwachung der INR *(International Normalized Ratio)* empfohlen.

Paracetamol
Nach einer Einzeldosis von 1.000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin
Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid zu keiner klinisch relevanten Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max} von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin
Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin
Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) von Digoxin war um 1 bis 1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril
Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6 bis 8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva
Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 % bzw. 13 %. Die t_{max} war bei Anwendung mit Liraglutid bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy, Insulin degludec oder Liraglutid bei Schwangeren vor. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, sollte die Behandlung mit Xultophy abgebrochen werden.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin degludec haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Liraglutid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy während der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec oder Liraglutid in die Muttermilch übergehen. Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Xultophy in der Stillzeit nicht angewendet werden.
Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering war. Präklinische Studien mit Liraglutid zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen von Xultophy auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt. Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien mit Liraglutid bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das klinische Entwicklungsprogramm für Xultophy umfasste etwa 1.300 mit Xultophy behandelte Patienten.

Die während der Behandlung mit Xultophy am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Xultophy assoziierten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Aus kontrollierten Phase-3-Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Unerwünschte Arzneimittelwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
	Häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Dehydrierung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl
	Nicht bekannt	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Gelegentlich	Pruritus
	Selten	Erworbene Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie
Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy höher als erforderlich ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen. Zur Häufigkeit von Hypoglykämien, siehe Abschnitt 5.1.

Allergische Reaktionen
Allergischer Reaktionen (manifestiert durch Anzeichen und Symptome wie Urtikaria (0,3 % der mit Xultophy behandelten Patienten), Ausschlag (0,8 %), Pruritus (0,6 %) und/oder Schwellung des Gesichts (0,2 %)) wurden bei Anwendung von Xultophy berichtet. Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet. Anaphylaktische Reaktionen können potenziell lebensbedrohlich sein.

Gastrointestinale Nebenwirkungen
Gastrointestinale Nebenwirklungen können vermehrt zu Beginn der Xultophy Therapie auftreten und verschwinden unter fortgesetzter Behandlung üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Bei 8,5 % der Patienten wurde Übelkeit berichtet, die bei den meisten Patienten von vorübergehender Natur war. Der Anteil der Patienten, der innerhalb einer Woche von Übelkeit berichtete, lag zu jedem Zeitpunkt der Behandlung unter 4 %. Diarrhoe und Erbrechen wurden bei 8,3 % bzw. 4,2 % der Patienten berichtet. Die Häufigkeitskategorisierung für Übelkeit und Diarrhoe war „Häufig" bei Xultophy und „Sehr häufig" bei Liraglutid. Zusätzlich wurden bei bis zu 3,6 % der mit Xultophy behandelten Patienten Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl und verminderter Appetit berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Bei 3,0 % der Patienten, die mit Xultophy behandelt wurden, wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) berichtet. Diese Reaktionen waren in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Lipodystrophie
Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Erhöhte Herzfrequenz
In klinischen Studien mit Xultophy wurde eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz von 2 bis 3 Schlägen pro Minute gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Hinsichtlich der klinischen Langzeitauswirkungen der Erhöhung der Herzfrequenz liegen keine Erkenntnisse vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Xultophy liegen nur begrenzte Daten vor.

Eine Hypoglykämie kann sich entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Xultophy Dosen gegeben werden:

- Nicht schwere Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Xultophy ist ein Kombinationsarzneimittel aus Insulin degludec und Liraglutid, die einander ergänzende Wirkmechanismen für die Verbesserung der Blutzuckereinstellung besitzen.

Insulin degludec ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec mit einer geringen Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulinwirkung entsteht.

Insulin degludec bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt und verbessert die Blutzuckereinstellung durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers. Liraglutid stimuliert die Insulinsekretion und senkt eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon glucoseabhängig. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Xultophy weist ein stabiles pharmakodynamisches Profil mit einer der Kombination der individuellen Wirkprofile von Insulin degludec und Liraglutid entsprechenden Wirkdauer auf, das eine einmal

tägliche Verabreichung von Xultophy zu einer beliebigen Tageszeit mit oder ohne Nahrungsaufnahme gestattet. Xultophy verbessert die Blutzuckereinstellung durch die anhaltende Absenkung des Nüchternplasmaglucose- und des postprandialen Glucosespiegels nach allen Mahlzeiten.

Die Senkung des postprandialen Blutzuckers wurde in einer 4-stündigen standardisierten Mahlzeitentest-Substudie bei Patienten bestätigt, die unter Metformin (allein oder in Kombination mit Pioglitazon) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erfuhren. Xultophy führte zu einer signifikant stärkeren Reduktion der postprandialen Plasmaglucoseauslenkung (Mittelwert über 4 Stunden) als Insulin degludec. Die Ergebnisse waren für Xultophy und Liraglutid ähnlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zusatz zu oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Zusatz zu Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy im Vergleich zu Insulin degludec und Liraglutid, alle einmal täglich verabreicht, wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Treat-to-Target-Studie (mit einer 26-wöchigenVerlängerung) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die anfängliche Dosis von Xultophy und Insulin degludec betrug 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid) bzw. 10 Einheiten, und die Dosis wurde entsprechend der nachfolgenden Tabelle 2 zweimal wöchentlich titriert.
Patienten im Liraglutid-Studienarm folgten einem festen Dosiseskalationsschema mit einer anfänglichen Dosis von 0,6 mg pro Woche und einer wöchentlichen Dosissteigerung von 0,6 mg bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 1,8 mg. Die maximale Xultophy Dosis betrug 50 Dosisschritte, wohingegen es im Insulin degludec-Studienarm keine Maximaldosis gab.

Tabelle 2. Titration von Xultophy und Insulin degludec

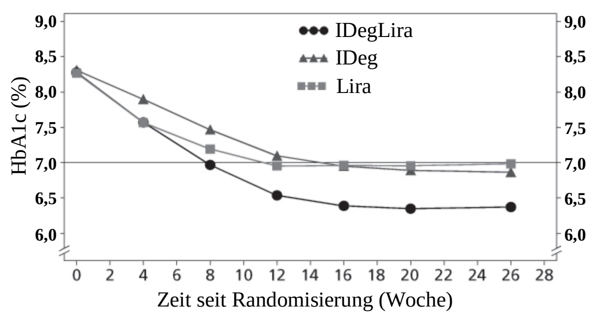
Plasmaglucose vor dem Frühstück*		**Dosisanpassung**	
mmol/l	mg/dl	Xultophy (Dosisschritte)	Insulin degludec (Einheiten)
< 4,0	< 72	-2	-2
4,0 - 5,0	72 - 90	0	0
> 5,0	> 90	+2	+2

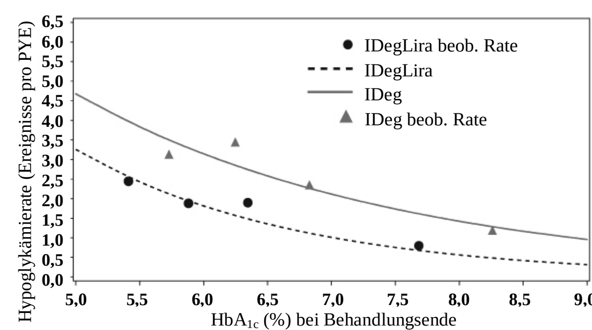
*Plasmaglucose-Selbstmessung

Abbildung 1 und Tabelle 3 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

60,4 % der mit Xultophy behandelten Patienten erreichten nach 26-wöchiger Behandlung einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 % ohne bestätigte hypoglykämische Episoden. Dieser Anteil war signifikant höher als der bei mit Insulin degludec behandelten Patienten (40,9 %) und vergleichbar mit dem bei mit Liraglutid behandelten Patienten beobachteten Anteil (57,7 %).

Unabhängig von der Blutzuckerkontrolle waren die Raten bestätigter Hypoglykämien mit Xultophy niedriger als mit Insulin degludec, siehe Abbildung 1.





Bei den Kurven handelt es sich um auf Grundlage eines negativen Binomialmodells mit eindeutigen Behandlungsverläufen bestimmte mittlere Hypoglykämieraten, die Symbole zeigen die beobachteten Hypoglykämieraten vs. Mittleren HbA_{1c} nach Quantilen.

IDegLira = Xultophy, IDeg = Insulin degludec, Lira = Liraglutid, beob. Rate = beobachtete Rate, PYE = Patientenjahr der Exposition (*patient year of exposure*)

Abbildung 1. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche (links) und Rate bestätigter Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition vs. mittleren HbA_{1c}-Wert (%) (rechts) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon

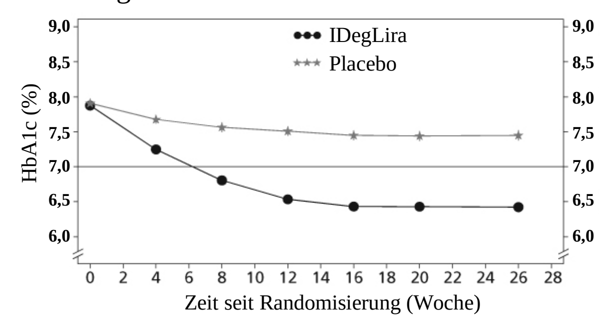
Die Rate schwerer Hypoglykämien - definiert als Episoden, bei denen Fremdhilfe erforderlich war - pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,01 (2 Patienten von 825) für Xultophy, bei 0,01 (2 Patienten von 412) für Insulin degludec und bei 0,00 (0 Patienten von 412) für Liraglutid. Die Rate nächtlicher hypoglykämischer Ereignisse war bei der Behandlung mit Xultophy und mit Insulin degludec ähnlich.

Bei mit Xultophy behandelten Patienten traten insgesamt weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf als bei mit Liraglutid behandelten Patienten. Ursächlich hierfür ist möglicherweise die langsamere Dosiserhöhung des Bestandteils Liraglutid zu Beginn der Behandlung bei Anwendung von Xultophy verglichen mit der alleinigen Anwendung von Liraglutid.

Langzeitdaten (52 Wochen) von Patienten bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy hielten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen an. Bezogen auf den Ausgangswert betrug die Senkung des HbA_{1c}-Werts nach 52 Wochen bei Xultophy 1,84 % mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -0,65 % im Vergleich zu Liraglutid ($p < 0,0001$) und -0,46 % im Vergleich zu Insulin degludec ($p < 0,0001$). Die Abnahme des Körpergewichts betrug 0,4 kg mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -2,80 kg ($p < 0,0001$) zwischen Xultophy und Insulin degludec; die Rate bestätigter Hypoglykämien betrug unverändert 1,8 Ereignisse pro Patientenjahr der Exposition, was nach wie vor eine signifikante Reduktion des Gesamtrisikos bestätigter Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec darstellt.

Zusatz zu Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy als Zusatz zu Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin wurden im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Treat-to-Target-Studie bei 435 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, von denen 289 mit Xultophy behandelt wurden, untersucht. Die anfängliche Dosis von Xultophy betrug 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid); die Dosis wurde zweimal wöchentlich titriert. Die Titration erfolgte wie in Tabelle 2 dargestellt, jedoch mit einem Titrationsziel von 4 - 6 mmol/l.

Abbildung 2 und Tabelle 3 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.



IDegLira = Xultophy

Abbildung 2. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin

Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,02 (2 Patienten von 288) für Xultophy und bei 0,00 (0 Patienten von 146) für Placebo.

Tabelle 3. Ergebnisse aus 26-wöchigen Studien mit Xultophy bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon (links) oder mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin (rechts)

	Vorherige Behandlung mit Metformin ± Pioglitazon			Vorherige Behandlung mit Sulfonylharnstoff ± Metformin	
	Xultophy	**Insulin degludec**	**Liraglutid**	**Xultophy**	**Placebo**
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Ausgangswert → Studienende	8,3 → 6,4	8,3 → 6,9	8,3 → 7,0	7,9 → 6,4	7,9 → 7,4
Änderung im Mittel	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Geschätzte Differenz		*-0,47^{AB} [-0,58; -0,36]*	*-0,64^{AB} [-0,75; -0,53]*		*-1,02^{AB} [-1,18; -0,87]*
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen					
Alle Patienten	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Geschätztes Odds-Verhältnis		*2,38^{B} [1,78; 3,18]*	*3,26^{B} [2,45; 4,33]*		*11,95^{B} [7,22; 19,77]*
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichen					
Alle Patienten	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Geschätztes Odds-Verhältnis		*2,82^{B} [2,17; 3,67]*	*3,98^{B} [3,05; 5,18]*		*16,36^{B} [9,05; 29,56]*
Rate bestätigter Hypoglykämien* pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
Geschätztes Verhältnis		*0,68^{AC} [0,53; 0,87]*	*7,61^{B} [5,17; 11,21]*		*3,74^{B} [2,28; 6,13]*
Körpergewicht (kg)					
Ausgangswert → Studienende	87,2 → 86,7	87,4 → 89,0	87,4 → 84,4	87,2 → 87,7	89,3 → 88,3
Änderung im Mittel	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Geschätzte Differenz		*-2,22^{AB} [-2,64; -1,80]*	*2,44^{B} [2,02; 2,86]*		*1,48^{B} [0,90; 2,06]*
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)					
Ausgangswert → Studienende	9,2 → 5,6	9,4 → 5,8	9,0 → 7,3	9,1 → 6,5	9,1 → 8,8
Änderung im Mittel	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Geschätzte Differenz		*-0,17 [-0,41; 0,07]*	*-1,76^{B} [2,0; -1,53]*		*-2,30^{B} [-2,72; -1,89]*
Dosis am Studienende					
Insulin degludec (Einheiten)	38	53	-	28	-
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Geschätzte Differenz, Insulin degludec-Dosis		*-14,90^{AB} [-17,14; -12,66]*			-

Ausgangswert, Studienende und Veränderungswerte: LOCF-Werte (Last Observation Carried Forward). In eckigen Klammern „[]“: Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls
*Bestätigte Hypoglykämie ist definiert als schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) und/oder nicht schwere Hypoglykämie (Plasmaglucose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome)
[A] Endpunkt mit bestätigter Überlegenheit von Xultophy gegenüber Vergleichspräparat
[B] $p < 0,0001$
[C] $p < 0,05$

Umstellung von einer Basalinsulintherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy im Vergleich zu Insulin degludec, beide einmal täglich angewendet, wurden im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden Treat-to-Target-

Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckereinstellung mit Basalinsulin (20 bis 40 Einheiten) und Metformin allein oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff/Gliniden unzureichend war, untersucht. Basalinsulin und Sulfonylharnstoff/Glinide wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt.
Die anfängliche Dosis von Xultophy und Insulin degludec betrug 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) bzw. 16 Einheiten, und die Dosis wurde entsprechend Tabelle 2 zweimal wöchentlich titriert. Die maximal zulässige Dosis betrug 50 Dosisschritte für Xultophy bzw. 50 Einheiten für Insulin degludec.

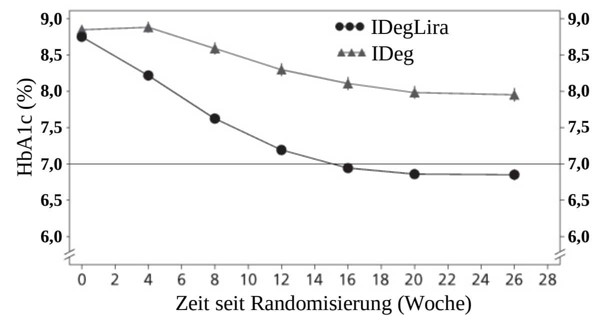
Tabelle 4 und Abbildung 3 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

Tabelle 4. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Xultophy bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Basalinsulin

	Vorherige Behandlung mit Basalinsulin	
	Xultophy	**Insulin degludec** Maximale Dosis: 50 Einheiten
N	199	199
HbA_{1c} (%) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel *Geschätzte Differenz*	 8,7 → 6,9 -1,90	 8,8 → 8,0 -0,89 *-1,05[AB] [-1,25; -0,84]*
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen Alle Patienten *Geschätztes Odds-Verhältnis*	 60,3	 23,1 *5,44[B] [3,42; 8,66]*
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichen Alle Patienten *Geschätztes Odds-Verhältnis*	 45,2	 13,1 *5,66[B] [3,37; 9,51]*
Rate bestätigter Hypoglykämien* pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten) *Geschätztes Verhältnis*	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %) *0,66 [0,39; 1,13]*
Körpergewicht (kg) Ausgangssituation → Studienende Änderung im Mittel *Geschätzte Differenz*	 95,4 → 92,7 -2,7	 93,5 → 93,5 0,0 *-2,51[B] [-3,21; -1,82]*
Nüchternplasmaglucose (mmol/l) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel *Geschätzte Differenz*	 9,7 → 6,2 -3,46	 9,6 → 7,0 -2,58 *-0,73[C] [-1,19; -0,27]*
Dosis am Studienende Insulin degludec (Einheiten) Liraglutid (mg) *Geschätzte Differenz, Insulin degludec-Dosis*	 45 1,7	 45 - *-0,02 [-1,88; 1,84]*

Ausgangswert, Studienende und Veränderungswerte: LOCF-Werte (Last Observation Carried Forward). In eckigen Klammern „[]“: Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls
*Bestätigte Hypoglykämie ist definiert als schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) und/oder nicht schwere Hypoglykämie (Plasmaglucose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome)
[A] Überlegenheit von Xultophy gegenüber dem Vergleichspräparat bestätigender Endpunkt
[B] p < 0,0001
[C] p < 0,05

48,7 % der Patienten erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 % ohne bestätigte hypoglykämische Episoden; dieser Anteil war signifikant höher als der bei den mit Insulin degludec behandelten Patienten (15,6 %).



IDegLira = Xultophy, IDeg = Insulin degludec

Abbildung 3. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Basalinsulin

Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,01 (1 Patient von 199) für Xultophy und bei 0,00 (0 Patienten von 199) für Insulin degludec. Die Rate nächtlicher hypoglykämischer Ereignisse war bei der Behandlung mit Xultophy und mit Insulin degludec ähnlich.

Weitere klinische Daten

Insulinsekretion/Betazellfunktion
Xultophy verbessert im Vergleich zu Insulin degludec die Betazellfunktion (bestimmt durch HOMA-β-Messungen [*homeostasis model assessment for beta-cell function*]). Nach 52-wöchiger Behandlung wurde bei 260 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verbesserte Insulinsekretion in Reaktion auf einen standardisierten Mahlzeitentest im Vergleich zu Insulin degludec nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor, die über die 52 Behandlungswochen hinausgehen.

Blutdruck
Bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon unzureichend eingestellt war, führte Xultophy zu einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks um 1,8 mmHg im Vergleich zu einer Senkung um 0,7 mmHg für Insulin degludec und einer Senkung um 2,7 mmHg für Liraglutid. Bei Patienten, deren Blutzuckereinstellung mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin unzureichend war, betrug die Senkung 3,5 mmHg für Xultophy bzw. 3,2 mmHg für Placebo. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Bei Patienten, deren Blutzucker mit Basalinsulin unzureichend eingestellt war, betrug die Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks mit Xultophy 5,4 mmHg und mit Insulin degludec 1,7 mmHg, mit einem statistisch signifikanten geschätzten Behandlungsunterschied von -3,71 mmHg ($p = 0,0028$).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xultophy eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Insulin degludec und Liraglutid bei der Verabreichung als Xultophy im Vergleich zu unabhängigen Injektionen von Insulin degludec und Liraglutid.

Die nachstehenden Angaben spiegeln die pharmakokinetischen Eigenschaften von Xultophy wider, sofern nicht angegeben ist, dass die aufgeführten Daten aus der alleinigen Anwendung von Insulin degludec oder Liraglutid hervorgehen.

Resorption

Die Gesamtexposition von Insulin degludec war nach der Anwendung von Xultophy äquivalent zu der nach der Anwendung von Insulin degludec allein, die C_{max} lag jedoch um 12 % höher. Die Gesamtexposition von Liraglutid war nach der Anwendung von Xultophy äquivalent zu der nach der Anwendung von Liraglutid allein, die C_{max} lag jedoch um 23 % niedriger. Es ist nicht anzunehmen, dass die Unterschiede eine klinische Relevanz besitzen, da Beginn und Titrierung der Behandlung mit Xultophy individuell auf Grundlage der Blutzuckerzielwerte des jeweiligen Patienten durchgeführt werden.

Eine populationspharmakokinetische Datenanalyse ergab, dass die Insulin degludec- und die Liraglutid-Exposition über den gesamten Dosisbereich proportional mit der Xultophy Dosis zunahmen.

Das pharmakokinetische Profil von Xultophy gestattet eine einmal tägliche Anwendung, und die Steady-State-Konzentration von Insulin degludec und Liraglutid wird bei täglicher Anwendung nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Verteilung

Insulin degludec und Liraglutid sind stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 % bzw. > 98 %).

Biotransformation

Insulin degludec
Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Liraglutid
In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [^{3}H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Hauptelimationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Die Halbwertszeit von Insulin degludec beträgt ca. 25 Stunden; die Halbwertszeit von Liraglutid beträgt ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten
Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei mit Xultophy behandelten erwachsenen Patienten bis 83 Jahre hatte das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy.

Geschlecht
Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse hatte das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy.

Ethnische Zugehörigkeit
Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei weißen, schwarzen, indischen, asiatischen und lateinamerikanischen Personen hatte die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Insulin degludec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Liraglutid
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50-80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30-50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 28 % vermindert.

<u>*Patienten mit Leberfunktionsstörung*</u>
Insulin degludec
Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Liraglutid
In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13-23 % vermindert. Bei Personen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

<u>*Kinder und Jugendliche*</u>
Es wurden keine Untersuchungen zur Anwendung von Xultophy bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Entwicklungsprogramm für Insulin degludec/Liraglutid umfasste pivotale Toxizitätsstudien der Kombination von bis zu 90 Tagen Dauer an einer einzelnen relevanten Spezies (Wistar-Ratten) zur Unterstützung des klinischen Entwicklungsprogramms. Die lokale Toleranz wurde an Kaninchen und Schweinen beurteilt.

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die lokalen Gewebereaktionen in den beiden Studien an Kaninchen und Schweinen beschränkten sich auf leichte entzündliche Reaktionen.

Studien zur Evaluierung einer Karzinogenese, Mutagenese oder Beeinträchtigung der Fertilität bei Anwendung der Kombination Insulin degludec/Liraglutid wurden nicht durchgeführt. Die folgenden Daten basieren auf Studien zur Anwendung von Insulin degludec und Liraglutid als Monotherapie.

Insulin degludec
Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec entspricht dem von Humaninsulin.

Liraglutid
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch

den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Phenol
Zinkacetat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Xultophy hinzugefügt werden, können zum Abbau der Wirkstoffe führen.

Xultophy darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen kann das Arzneimittel für bis zu 21 Tage bei einer maximalen Temperatur von 25 °C gelagert werden. Das Arzneimittel muss 21 Tage nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern, oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol.

Packungsgrößen von 1, 3, 5 und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen ist für die Anwendung mit NovoTwist oder NovoFine Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G vorgesehen.

Der Fertigpen darf nur von einer Person verwendet werden.

Xultophy darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Xultophy darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für eine genaue Bedienungsanleitung siehe Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/947/001
EU/1/14/947/002
EU/1/14/947/003
EU/1/14/947/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN UND EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, Kalundborg, 4400, Dänemark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und im Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat vor der Markteinführung allen Ärzten und medizinischem Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie in die Behandlung und das Management von Diabetespatienten involviert sein werden und allen Apothekern, von denen erwartet wird, dass sie Xultophy abgeben werden, ein Schulungspaket zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat den finalen Inhalt und die Modalitäten zur Verteilung der Schulungsmaterialien zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen.

Ziel des Schulungspaketes ist es, das Bewusstsein über die Tatsache, dass Xultophy eine fixe Kombination von Insulin degludec und Liraglutid (ein GLP-1-basiertes Arzneimittel) ist, zu erhöhen und das Risiko von Medikationsfehlern mit Xultophy zu minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das medizinische Fachpersonal darüber informiert ist, dass alle Patienten, denen Xultophy verschrieben wurde, vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Xultophy in der korrekten Anwendung des Fertigpens geschult werden müssen.

Das Schulungspaket soll Folgendes enthalten:
- die Fachinformation und die Packungsbeilage;
- eine Broschüre für das medizinische Fachpersonal, die die folgenden Schlüsselelemente enthalten soll:
  - dieses Arzneimittel enthält eine fixe Kombination von Insulin degludec und Liraglutid (ein GLP-1-basiertes Arzneimittel), welches ein neues Behandlungs-Prinzip bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. In diesem Zusammenhang sollen die relevanten Vorsichtsmaßnahmen betont werden, wie sie in der Fachinformation dargestellt werden.
  - eine klare Erklärung der Dosierung des Arzneimittels sowie die Bedeutung des Begriffs “Dosisschritte” – mit Bezug auf die Dosis von jedem Bestandteil für jeden Dosisschritt
  - eine Erinnerung daran, sämtliche Medikationsfehler zu melden, unabhängig davon, ob diese unerwünschte Ereignisse zur Folge hatten oder nicht.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung
Insulin degludec + Liraglutid

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid.
Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 x 3 ml
3 x 3 ml
5 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur Verwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln empfohlen.
Nadeln sind nicht beigefügt.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 21 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/947/001 1 Fertigpen
EU/1/14/947/002 3 Fertigpens
EU/1/14/947/003 5 Fertigpens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xultophy

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung
Insulin degludec + Liraglutid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT FÜR DIE BÜNDELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung
Insulin degludec + Liraglutid

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid.
Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens mit je 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur Verwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln empfohlen.
Nadeln sind nicht beigefügt.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 21 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) Fertigpens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xultophy

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTON FÜR DIE BÜNDELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung
Insulin degludec + Liraglutid

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid.
Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

5 Fertigpens mit 3 ml. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur Verwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln empfohlen.
Nadeln sind nicht beigefügt.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 21 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) Fertigpens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xultophy

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung
Insulin degludec + Liraglutid

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xultophy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xultophy beachten?
3. Wie ist Xultophy anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xultophy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xultophy und wofür wird es angewendet?

Wofür wird Xultophy angewendet?
Xultophy wird zur Verbesserung des Blutzuckerspiegels (Glucosespiegels) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewendet. Sie haben Diabetes, weil Ihr Körper:
- nicht genügend Insulin produziert, um den Zuckerspiegel in Ihrem Blut zu regulieren, oder
- nicht fähig ist, das Insulin richtig zu nutzen.

Wie wirkt Xultophy?
Xultophy enthält zwei Wirkstoffe, die Ihren Körper bei der Regulierung des Blutzuckers unterstützen:
- Insulin degludec – ein lang wirkendes Basalinsulin, das Ihren Blutzuckerspiegel senkt.
- Liraglutid – ein „GLP-1-Analogon“, das Ihren Körper dabei unterstützt, während der Mahlzeiten mehr Insulin zu produzieren, und die Menge des von Ihrem Körper produzierten Zuckers senkt.

Xultophy und Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes zum Einnehmen
Xultophy wird zusammen mit Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes zum Einnehmen (z. B. Metformin, Pioglitazon und Sulfonylharnstoff-haltige Arzneimittel) angewendet. Es wird verschrieben, wenn diese Arzneimittel (allein oder zusammen mit Basalinsulin angewendet) nicht ausreichen, um Ihren Blutzuckerspiegel zu regulieren.

Wenn Sie Basalinsulin anwenden
Bei Aufnahme einer Behandlung mit Xultophy müssen Sie die Basalinsulin-Therapie beenden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Xultophy beachten?

Xultophy darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec oder Liraglutid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Xultophy anwenden.

- Wenn Sie außerdem einen Sulfonylharnstoff (z. B. Glimepirid oder Glibenclamid) einnehmen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, die Sulfonylharnstoff-Dosis in Abhängigkeit von Ihrem Blutzuckerspiegel zu senken.
- Sie dürfen Xultophy nicht anwenden, wenn Sie Diabetes mellitus Typ 1 haben oder eine „Ketoazidose“ (ein Zustand, bei dem es zu einer Zunahme von Säure im Blut kommt) vorliegt.
- Die Anwendung von Xultophy bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten oder verzögerter Magenentleerung (diabetische Gastroparese) wird nicht empfohlen.

Achten Sie bei der Anwendung von Xultophy besonders auf Folgendes:

- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen in Abschnitt 4 „Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie)“.
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – Wenn Ihr Blutzucker hoch ist, folgen Sie den Anweisungen in Abschnitt 4 „Hoher Blutzucker (Hyperglykämie)“.

Was Sie unbedingt wissen müssen, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie:

- Probleme mit den Augen haben. Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung Diabetes bedingter Augenprobleme führen. Die langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann die Augenprobleme lindern.
- eine Schilddrüsenerkrankung haben oder in der Vergangenheit hatten.

Was Sie unbedingt wissen müssen, während Sie dieses Arzneimittel anwenden:

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn starke Bauchbeschwerden auftreten, die nicht von selbst wieder abklingen – hierbei kann es sich um ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) handeln.
- Wenn Ihnen schlecht ist oder Sie sich übergeben müssen oder Durchfall haben, kann es zu Dehydrierung (Flüssigkeitsverlust des Körpers) kommen – Sie müssen unbedingt ausreichende Flüssigkeitsmengen zu sich nehmen, um eine Dehydrierung zu stoppen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen. Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Anwendung von Xultophy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden oder einzunehmen. Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel – dies kann bedeuten, dass Ihre Xultophy Dosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Xultophy Behandlung auswirken können.

Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken, wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:

- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (Tabletten oder Injektionen)
- Sulfonamide zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron

- Betarezeptorenblocker zur Behandlung hohen Blutdrucks. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Warnzeichen einer Unterzuckerung – diese können plötzlich auftreten“)
- Acetylsalicylsäure (und andere als Salicylate bezeichnete Arzneimittel) zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen, wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:
- Danazol (ein den Eisprung beeinflussendes Arzneimittel)
- orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung
- Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormone zur Behandlung eines niedrigen Wachstumshormonspiegels
- als Glucocorticoide bezeichnete Arzneimittel, wie z. B. Cortison, zur Behandlung von Entzündungen
- als Sympathomimetika bezeichnete Arzneimittel, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin, zur Behandlung von Asthma
- als Thiazide bezeichnete Diuretika (Wassertabletten) zur Behandlung hohen Blutdrucks oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid – zur Behandlung von Akromegalie (einer seltenen Erkrankung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon – Tabletten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme) auftreten.

Warfarin oder andere blutgerinnungshemmende Arzneimittel (Blutverdünner). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Warfarin oder andere blutgerinnungshemmende Arzneimittel (Blutverdünner) einnehmen, da bei Ihnen möglicherweise häufigere Blutuntersuchungen zur Bestimmung der INR („International Normalized Ratio“, ein Maß für die „Dicke“ des Bluts) durchgeführt werden müssen.

Anwendung von Xultophy zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Bedarf an Xultophy verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten daher Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenden Sie Xultophy nicht an, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Es ist nicht bekannt, ob Xultophy dem Baby schadet.

Wenden Sie Xultophy nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Xultophy in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein niedriger oder hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel niedrig oder hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Xultophy
Xultophy enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xultophy anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen:
- wie viel Xultophy Sie täglich benötigen
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen müssen
- wie Sie die Dosis anpassen müssen.

Ihre Xultophy Dosis wird in Dosisschritten verabreicht. Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Zeitpunkt der Anwendung
- Wenden Sie Xultophy einmal am Tag an, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit. Wählen Sie hierfür den für Sie am besten geeigneten Zeitpunkt des Tages.
- Sollte es nicht möglich sein, Xultophy jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden, kann Xultophy auch zu einem anderen Zeitpunkt des Tages angewendet werden. Es müssen aber mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.
- Sie müssen Xultophy nicht gleichzeitig mit einer Mahlzeit anwenden.
- Befolgen Sie hinsichtlich der Dosierung und der Dosisanpassung die Anweisungen Ihres Arztes.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich bei einer Ernährungsumstellung auch Ihr Bedarf an Xultophy ändern kann.

Wie ist Xultophy anzuwenden?
Xultophy wird als Fertigpen mit einstellbarer Dosis bereitgestellt.
- Xultophy wird in Dosisschritten verabreicht. Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.
- Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.
- Die maximale Dosis von Xultophy beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

Lesen Sie die Bedienungsanleitung auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation sorgfältig durch, und verwenden Sie den Pen wie beschrieben.
Überprüfen Sie stets das Pen-Etikett, bevor Sie sich das Arzneimittel injizieren, um sicherzustellen, dass Sie den richtigen Pen verwenden.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
Bevor Sie Xultophy zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal zeigen, wie es richtig zu injizieren ist.
- Xultophy wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke (Abdomen) am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle innerhalb des Injektionsbereiches. Auf diese Weise vermeiden Sie die Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut (siehe Abschnitt 4).

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

Xultophy darf nicht angewendet werden,
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5).

- wenn die Flüssigkeit, die Sie durch das Sichtfenster des Pens sehen, nicht klar und farblos aussieht.

Anwendung bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)
Xultophy kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber wenn Sie schon älter sind, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Wenn Sie eine größere Menge von Xultophy angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Xultophy anwenden, als Sie sollten, kann Ihr Blutzuckerspiegel niedrig werden (Hypoglykämie) oder es kann Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel abfällt, siehe Anweisungen in Abschnitt 4 „Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie)“.

Wenn Sie die Anwendung von Xultophy vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis, sobald Sie den Fehler bemerken, wobei mindestens 8 Stunden zwischen zwei Dosen liegen müssen. Sollte es bereits Zeit für Ihre nächste reguläre Dosis sein, wenn Sie feststellen, dass Sie die vorhergehende Dosis vergessen haben, holen Sie die fehlende Dosis nicht nach. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Xultophy abbrechen
Beenden Sie Ihre Xultophy Therapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von Xultophy beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel führen, siehe Anweisungen in Abschnitt 4 „Hoher Blutzucker (Hyperglykämie)“.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

- Niedriger Blutzucker (sehr häufig: kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
  Wenn Ihr Blutzuckerspiegel abfällt, können Sie bewusstlos (ohnmächtig) werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Anzeichen einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Folgen Sie den Anweisungen unter „Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie)“ weiter unten in diesem Abschnitt.
- Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion) (nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
  Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf einen der Bestandteile von Xultophy auftritt, beenden Sie die Anwendung von Xultophy und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
  - Lokale Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
  - Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
  - Sie haben Atembeschwerden.
  - Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:
Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall (Diarrhoe), Verstopfung (Obstipation), Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Magenschleimhautentzündung (Gastritis), Magenschmerzen, Blähungen (Flatulenz), Sodbrennen oder Völlegefühl – diese verschwinden üblicherweise nach einigen Tagen oder Wochen.
- Reaktionen an der Injektionsstelle. Mögliche Anzeichen hierfür sind Blutergüsse, Blutungen, Schmerzen, Rötungen, Nesselsucht, Schwellungen oder Juckreiz – diese verschwinden üblicherweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls diese nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Unterbrechen Sie die Anwendung von Xultophy und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend werden.

Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)
- Nesselsucht (rote Schwellungen auf der Haut, mitunter juckend).
- Dehydrierung (Flüssigkeitsverlust des Körpers) – Sie müssen unbedingt sehr viel Flüssigkeit zu sich nehmen, um eine Dehydrierung zu stoppen.
- Ausschlag.
- Juckreiz.
- Erhöhte Herzfrequenz.

Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) wie Ausschlag, Juckreiz und Schwellung des Gesichts.
- Hautveränderungen an der Injektionsstelle (Lipodystrophie) – Das Unterhautfettgewebe kann schrumpfen (Lipatrophie) oder zunehmen (Lipohypertrophie). Wenn Sie die Injektionsstelle bei jeder Anwendung wechseln, kann dies das Risiko für solche Hautveränderungen verringern. Wenn Sie diese Hautveränderungen feststellen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie die Injektion weiterhin immer an der gleichen Stelle durchführen, können sich diese Veränderungen verschlimmern und die Menge des Arzneimittels aus dem Pen, die von Ihrem Körper aufgenommen wird, verändern.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Entzündete Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).
- Schwellungen an Armen oder Beinen (periphere Ödeme) – Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung

► ***Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie)***

Niedriger Blutzucker kann auftreten, wenn Sie:
- Alkohol trinken
- sich mehr als sonst körperlich anstrengen
- zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen
- zu viel Xultophy anwenden.

Warnzeichen einer Unterzuckerung – diese können plötzlich auftreten
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Zittern, Nervosität oder Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche oder Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel niedrig wird:
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).

- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine Verbesserung des Blutzuckers möglicherweise nicht sofort erfolgt.
- Warten Sie, bis die Symptome des niedrigen Blutzuckers verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Setzen Sie dann die Anwendung Ihres Arzneimittels wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren:
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- Ihnen **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren hatten
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise die Dosierung Ihrer Xultophy Injektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Betätigung angepasst werden müssen.

► ***Hoher Blutzucker (Hyperglykämie)***

Hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
- Alkohol trinken
- sich weniger körperlich betätigen als üblich
- mehr essen als üblich
- eine Infektion oder Fieber haben
- nicht genügend Xultophy angewendet haben, dauerhaft zu wenig Xultophy für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung von Xultophy vergessen haben oder Ihre Xultophy Behandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf
Gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man „Ketoazidose“ nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma und schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Sie hohen Blutzucker (Hyperglykämie) haben:
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihr Blut oder Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xultophy aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton des Pens nach „Verwendbar bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem Öffnen
Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren.

Während des Gebrauchs
Nicht einfrieren. Sie können Xultophy mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) bis zu 21 Tage lagern. Das Arzneimittel muss 21 Tage nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

Lassen Sie die Kappe des Fertigpens immer aufgesetzt, wenn er nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xultophy enthält
- Die Wirkstoffe sind Insulin degludec und Liraglutid. Jeder ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid. Jeder unbenutzte Fertigpen (3 ml) enthält 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycerol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Xultophy aussieht und Inhalt der Packung
Xultophy ist eine klare und farblose Lösung.
Packungsgrößen von 1, 3, 5 und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) Pens mit 3 ml. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Wenden Sie nun diese Packungsbeilage, um zu erfahren, wie Sie den Fertigpen verwenden.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

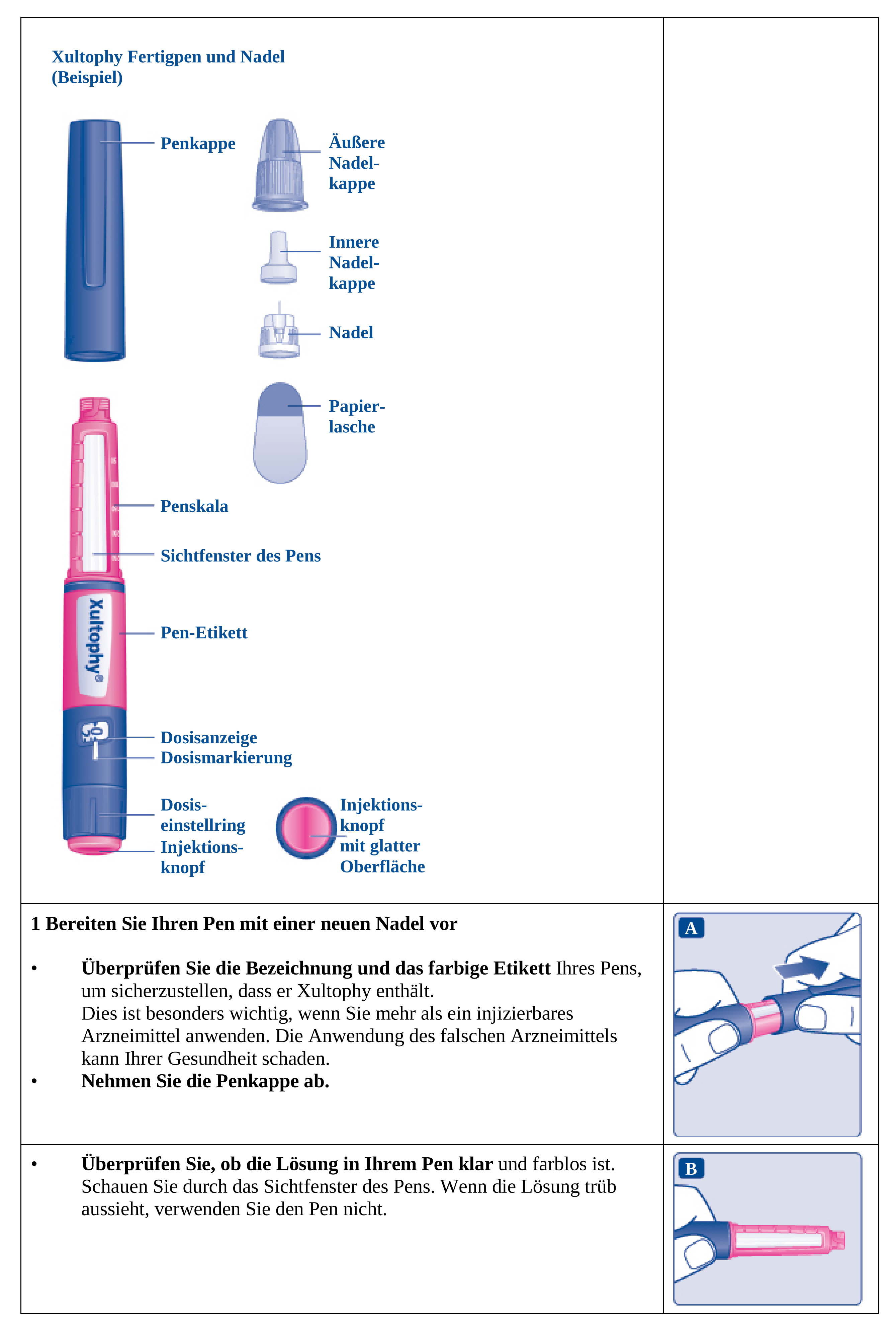
Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Bedienungsanleitung für Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung

Bitte lesen Sie diese Anleitung vor der Anwendung Ihres Xultophy Fertigpens **sorgfältig durch.** **Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung** von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben. Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um **sicherzustellen, dass er Xultophy 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml enthält**. Schauen Sie sich dann die Abbildungen unten an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen. **Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe.** Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des Xultophy Fertigpens geschult ist. **Xultophy ist ein Arzneimittel, das Insulin degludec und Liraglutid enthält. Xultophy wird in Dosisschritten verabreicht.** Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec + 0,036 mg Liraglutid. Ihr Pen ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis. Er enthält 3 ml Xultophy Lösung. Er ermöglicht die Abgabe von Dosen von: – 1 Dosisschritt – bis zu einem **Maximum von 50 Dosisschritten** (50 Einheiten Insulin degludec + 1,8 mg Liraglutid) Ihr Pen gibt Dosen in Abstufungen von 1 Dosisschritt ab. Nehmen Sie keinerlei Umrechnungen Ihrer Dosis vor. Die Zahl in der Dosisanzeige gibt an, wie viele Dosisschritte Sie eingestellt haben. Ihr Pen ist für die Verwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einer minimalen Dicke von 32 G vorgesehen. Nadeln sind nicht in der Packung enthalten. ⚠ **Wichtige Informationen** Lesen Sie sich diese Hinweise genau durch, da sie für die sichere Anwendung des Pens wichtig sind.	

Xultophy Fertigpen und Nadel (Beispiel)



1 Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und das farbige Etikett** Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Xultophy enthält.
  Dies ist besonders wichtig, wenn Sie mehr als ein injizierbares Arzneimittel anwenden. Die Anwendung des falschen Arzneimittels kann Ihrer Gesundheit schaden.
- **Nehmen Sie die Penkappe ab.**

- **Überprüfen Sie, ob die Lösung in Ihrem Pen klar** und farblos ist.
  Schauen Sie durch das Sichtfenster des Pens. Wenn die Lösung trüb aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.

- **Nehmen Sie eine neue Nadel** und ziehen Sie die Papierlasche ab.

- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.**

- **Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und heben Sie diese für später auf.** Sie werden sie nach der Injektion brauchen, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen.

- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Wenn Sie versuchen, sie wieder aufzusetzen, könnten Sie sich versehentlich mit der Nadel stechen.
  An der Spitze der Nadel kann ein Tropfen Lösung erscheinen. Dies ist normal, aber Sie müssen den Durchfluss dennoch überprüfen.
  Setzen Sie erst dann eine neue Nadel auf Ihren Pen auf, wenn Sie bereit sind, sich Ihre Injektion zu verabreichen.

⚠ **Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel.**
Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

⚠ **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**

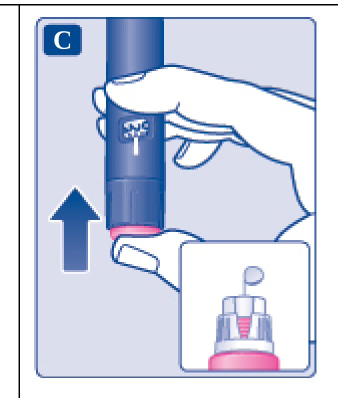
2 Überprüfen Sie den Durchfluss

- Drehen Sie den Dosiseinstellring auf **2 Dosisschritte.** Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige „2“ anzeigt.
- Die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele Dosisschritte Xultophy Sie eingestellt haben.

- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben.
  Klopfen Sie ein paar Mal **leicht gegen den oberen Teil des Pens,** um eventuell vorhandene Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen.

- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt,** bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  An der Spitze der Nadel sollte ein Tropfen Lösung erscheinen.

  An der Spitze der Nadel kann ein kleiner Tropfen verbleiben, dieser wird jedoch nicht injiziert.
  Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie die Schritte **2A** bis **2C** bis zu 6-mal. Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie die Schritte **2A** bis **2C** noch einmal.
  Wenn dann noch immer kein Tropfen Lösung austritt, entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen.





Vergewissern Sie sich immer, dass ein Tropfen an der Spitze der Nadel **erscheint**, bevor Sie die Injektion durchführen. Dies stellt den Durchfluss der Lösung sicher.
Wenn kein Tropfen erscheint, wird **kein** Arzneimittel injiziert, selbst wenn sich die Dosisanzeige bewegt. **Dies kann auf eine blockierte oder beschädigte Nadel hindeuten.**



Es ist wichtig, dass Sie immer vor der Injektion den Durchfluss überprüfen. Wenn Sie den Durchfluss nicht überprüfen, erhalten Sie möglicherweise zu wenig oder gar kein Arzneimittel. Dies kann zu einem hohen Blutzuckerspiegel führen.

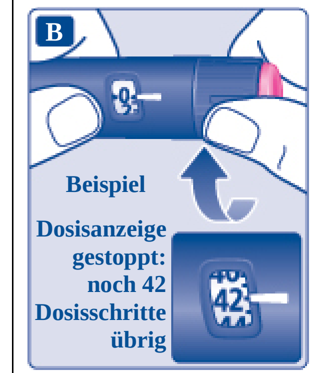
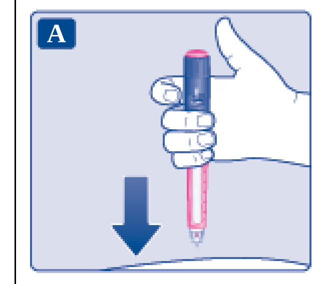
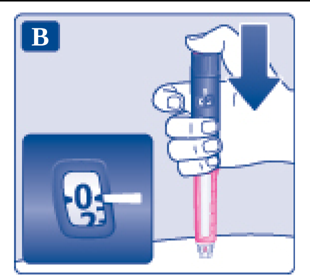
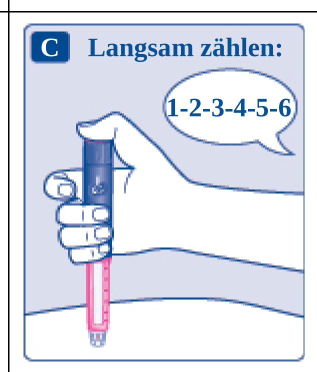
3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- **Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die benötigte Dosis einzustellen.**
  Die Dosisanzeige zeigt die Dosis in Dosisschritten an.
  Wenn Sie eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie diese durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.
  Sie können eine Dosis von maximal 50 Dosisschritten einstellen.
  Der Dosiseinstellring ändert die Anzahl der Dosisschritte.
  Nur die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele Dosisschritte Sie pro Dosis einstellen.
  Sie können bis zu 50 Dosisschritte pro Dosis einstellen. Wenn Ihr Pen weniger als 50 Dosisschritte enthält, stoppt die Dosisanzeige bei der Anzahl der verbliebenen Dosisschritte.
  Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über die Anzahl der verbliebenen Dosisschritte hinaus gedreht wird. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.





Verwenden Sie immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung, um zu sehen, wie viele Dosisschritte Sie eingestellt haben, bevor Sie das Arzneimittel injizieren.
Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens. Wenn Sie eine falsche Dosis einstellen und diese injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel ansteigen oder abfallen.
Verwenden Sie nicht die Penskala, da sie nur ungefähr anzeigt, wie viel Lösung sich noch in Ihrem Pen befindet.

Wie viel Lösung ist noch übrig? • Die **Penskala** zeigt Ihnen, wie viel Lösung **ungefähr** noch in Ihrem Pen übrig ist.	
• **Um genau zu sehen, wie viel Lösung noch übrig ist,** benutzen Sie die Dosisanzeige: Drehen Sie den Dosiseinstellring, bis die **Dosisanzeige stoppt**. Wenn sie 50 anzeigt, sind noch **mindestens 50** Dosisschritte in Ihrem Pen übrig. Wenn sie **weniger als 50** anzeigt, entspricht die angezeigte Zahl der Anzahl der in Ihrem Pen verbliebenen Dosisschritte. • Wenn Sie mehr Arzneimittel benötigen, als in Ihrem Pen noch enthalten ist, können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen. ⚠ **Führen Sie beim Aufteilen Ihrer Dosis die Berechnung sehr sorgfältig durch.** Wenn Sie sich nicht sicher sind, injizieren Sie sich die komplette Dosis mit einem neuen Pen. Wenn Sie die Dosis falsch aufteilen, injizieren Sie zu wenig oder zu viel Arzneimittel. Dies kann zu einem hohen oder niedrigen Blutzuckerspiegel führen.	
4 Injizieren Sie Ihre Dosis • **Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat. • **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.** Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.	
• **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt.** Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen. Dann können Sie ein Klicken hören oder fühlen.	
• Nachdem die Dosisanzeige auf „0“ zurückgegangen ist, **lassen Sie die Nadel in der Haut** und **zählen Sie langsam bis 6.** • Wird die Nadel vorher herausgezogen, sehen Sie möglicherweise, dass noch Lösung aus der Nadelspitze herausströmt. In diesem Fall wird nicht die vollständige Dosis abgegeben, und Sie sollten Ihren Blutzuckerspiegel in kürzeren Abständen überprüfen.	

- **Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.**
  Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht darauf. Reiben Sie den Bereich nicht.

  Eventuell ist nach der Injektion ein Tropfen Lösung an der Spitze der Nadel zu sehen. Dies ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.

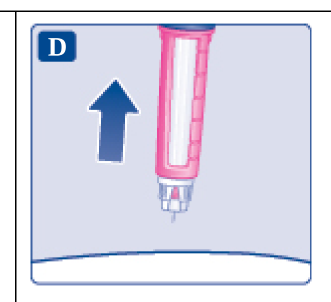


Achten Sie immer auf die Dosisanzeige, um zu wissen, wie viele Dosisschritte Sie injizieren. Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt. Wenn die Dosisanzeige nicht auf „0“ zurückgegangen ist, wurde nicht die vollständige Dosis abgegeben, was zu einem hohen Blutzuckerspiegel führen kann.

Wie kann eine blockierte oder beschädigte Nadel erkannt werden?

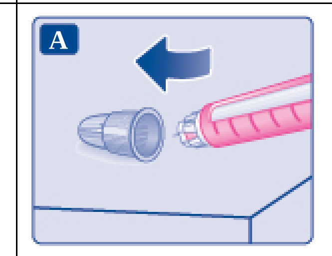
- Erscheint in der Dosisanzeige nicht „0“, nachdem der Injektionsknopf kontinuierlich gedrückt gehalten wurde, haben Sie möglicherweise eine blockierte oder beschädigte Nadel verwendet.
- In diesem Fall haben Sie **überhaupt kein** Arzneimittel erhalten, auch wenn die Dosisanzeige nicht mehr die ursprünglich eingestellte Dosis anzeigt.

Wie muss bei einer blockierten Nadel vorgegangen werden?
Tauschen Sie die Nadel wie in Abschnitt 5 beschrieben aus und wiederholen Sie sämtliche Schritte, beginnend mit Abschnitt 1: Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor. Achten Sie darauf, die vollständige von Ihnen benötigte Dosis einzustellen.
Berühren Sie während des Injizierens niemals die Dosisanzeige.
Dies kann die Injektion unterbrechen.

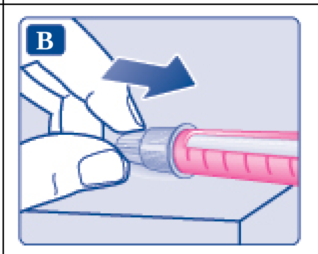


5 Nach Ihrer Injektion

- **Führen Sie die Nadelspitze** auf einer flachen Unterlage **in die äußere Nadelkappe ein,** ohne die Nadel oder die äußere Kappe zu berühren.

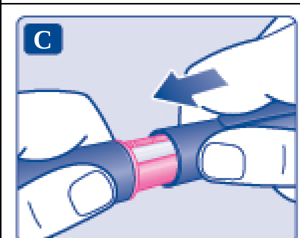


- Sobald die Nadel bedeckt ist, **drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.**
- **Schrauben Sie die Nadel ab,** und entsorgen Sie sie sorgfältig entsprechend den Anweisungen, die Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten haben.



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch **wieder auf** den Pen, um die Lösung vor Licht zu schützen.

  Entsorgen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel, um die Verwendung einer spitzen Nadel sicherzustellen und verstopfte Nadeln zu vermeiden. Wenn die Nadel verstopft ist, wird **kein** Arzneimittel injiziert.
  Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn **ohne** aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.



⚠ **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen. ⚠ **Entfernen Sie immer nach jeder Injektion die Nadel vom Pen.** Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.	
⚠ **Weitere wichtige Informationen** • Haben Sie für den Fall des Verlustes oder einer Beschädigung **immer einen zusätzlichen Pen und neue Nadeln bei sich.** • Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte**, insbesondere Kinder, auf. • **Teilen Sie Ihren Pen niemals** mit anderen Menschen. Ihr Arzneimittel kann deren Gesundheit schaden. • **Teilen Sie Ihre Nadeln niemals** mit anderen Menschen. Dies könnte zur Übertragung von Infektionen führen. • Pflegekräfte **müssen sehr vorsichtig im Umgang mit gebrauchten Nadeln sein,** um Nadelstichverletzungen und die Übertragung von Infektionen zu vermeiden.	
Die Pflege Ihres Pens • **Lassen Sie den Pen nicht in einem Auto** oder an einem anderen Ort, wo es zu heiß oder zu kalt werden kann. • **Lagern Sie Ihren Pen nicht bei Temperaturen über 25 °C.** • **Bringen Sie Ihren Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.** • **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Falls erforderlich, reinigen Sie ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch. • **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen. Wenn Sie ihn fallen lassen oder ein Problem vermuten, schrauben Sie eine neue Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Durchfluss. • **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.** Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden. • **Versuchen Sie weder Ihren Pen zu reparieren** noch ihn auseinander zu nehmen.	